

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) **DD** (11) **268 130 A3**

4(51) C 08 L 75/04
A 61 F 2/02
A 61 L 25/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21) WPC 08 L / 267 203 0

(22) 11.09.84

(45) 24.05.89

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD

(72) Neumann, Gert, Dr. rer. nat.; Becker, Robert, Dr. sc. nat.; Berger, Georg, Dr.-Ing.; Roth, Wolfgang, Dr. med.; Seyfarth, Harro, Prof. Dr. sc. med.; Köhler, Steffen, Dr. sc. med., DD

(54) Verwendung einer bioaktiven Polymer-Mineral-Mischung

(57) Zur Behandlung von Hartgewebsdefekten im Organismus wird die Verwendung einer bioaktiven Polymer-Mineral-Mischung vorgeschlagen, die erfindungsgemäß aus einem Polyurethan-Reaktivsystem auf Basis eines NCO-terminierten Präpolymers und eines medizinisch reinen Polyester- und/oder Polyetheralkohols sowie einem bioaktiven Mineral, vorzugsweise in Form eines glaskeramischen Materials vom $\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$ -Typ mit Apatit- und Wollastonit-Kristallphase, besteht und in noch plastischem Zustand in den Hohlraum des Hartgewebes eingebracht und in vivo ausgehärtet wird. Die physiologisch unbedenkliche bioaktive Mischung ist gut verarbeitbar und härtet schrumpffarm bei nur geringer Wärmeentwicklung in relativ kurzer Zeit aus. Sie besitzt im ausgehärteten Zustand zum Hartgewebe angepaßte mechanische Eigenschaften und zeichnet sich fernerhin durch eine hohe Adhäsion, gegebenenfalls auch gegenüber zusätzlich eingebrachten metallischen bzw. keramischen Implantaten aus. Die Bioaktivität der Mischung erstreckt sich insbesondere auf die Neubildung von Hartgewebe, wobei bindegewebsfreie Verbunde zwischen Knochen und Ersatzmaterial auch unter mechanischer Belastung entstehen.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

BEST AVAILABLE COPY

Erfindungsanspruch:

1. Verwendung einer bioaktiven Polymer-Mineral-Mischung auf der Grundlage eines synthetischen Polymerproduktes und eines calciumphosphathaltigen bioaktiven Materials zur direkten Behandlung von Hartgewebsdefekten, **gekennzeichnet dadurch**, daß die aus einem Polyurethan-Reaktivsystem und bioaktivem Mineral bestehende Mischung in noch hochviskosem und plastischem Zustand in den Hohlraum des Hartgewebes eingebracht und in vivo ausgehärtet wird.
2. Verwendung nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Polyisocyanatkomponente im Polyurethan-Reaktivsystem ein NCO-terminiertes Präpolymer auf Basis eines niedermolekularen, vorzugsweise aromatischen Diisocyanats und eines Polyesteralkohols auf Basis natürlicher Fettsäuren und/oder eines hydrophilen Polyetherglykols enthalten ist.
3. Verwendung nach Punkt 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Polyolkomponente im Polyurethan-Reaktivsystem ein Polyesteralkohol auf Basis natürlicher Fettsäuren beziehungsweise ein Polyalkylenglykol mit einer relativen Molmasse zwischen 300 und 2000 beziehungsweise eine multifunktionelle Hydroxylverbindung mit einer relativ niederen Molmasse und einem Schmelzpunkt unterhalb 90°C enthalten ist.
4. Verwendung nach Punkt 1 und 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß als natürliche Fettsäuren Rizinolsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Dihydroxystearinsäure oder Aminosäuren eingesetzt werden.
5. Verwendung nach Punkt 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Polyalkylenglykol Polyethylen- und/oder -propylenglykol eingesetzt wird.
6. Verwendung nach Punkt 1 bis 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß als bioaktives Mineral ein glaskeramisches Material vom $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ -Typ mit Apatit- und Wollastonit-Kristallphase enthalten ist.
7. Verwendung nach Punkt 1 bis 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß der Mischung aus bioaktivem Mineral und NCO-terminiertem Präpolymer therapeutisch wirksame Substanzen beigelegt sind.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft die Verwendung einer bioaktiven Polymer-Mineral-Mischung zur direkten Behandlung von Hartgewebsdefekten im Organismus. Die Mischung auf der Grundlage eines synthetischen Polymerproduktes und eines calciumphosphathaltigen bioaktiven Materials zeichnet sich im besonderen dadurch aus, daß diese sowohl im flüssigen beziehungsweise breiartigen als auch im ausgehärteten festen Zustand eine hohe Adhäsion zum natürlichen Hartgewebe wie auch zu Metallen, Keramik und verschiedenen Kunststoffen besitzt. Damit ist diese Mischung speziell als Knochenzement zur Fixierung von Implantaten geeignet, wobei eine sehr geringe Schrumpfung und eine mäßige Wärmeentwicklung bei der Aushärtung gegenüber herkömmlichen Rezepturen weitere Vorteile darstellen. Die Aushärtungszeit kann jeweils medizinisch optimal eingestellt werden. Die Bioaktivität erstreckt sich vor allem auf die Neubildung von Hartgewebe, wobei bindegewebsfreie Verbunde zwischen Knochen und Ersatzmaterial auch unter mechanischer Belastung entstehen. Aufgrund eines auf das Hartgewebe abgestimmten Moduls und einer hohen Eigenfestigkeit der ausgehärteten Mischung ist diese auch geeignet, als tragfähiges Knochenersatzmaterial bei vorangegangenen Resektionen und zur Erhöhung der inneren Stabilität geschädigter Knochen in vivo bei gleichzeitiger Formgebung eingesetzt zu werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In der Knochenchirurgie — Orthopädie und Kiefer-Gesichtschirurgie — wird zur Zeit das Verankern von festen Implantaten, wie Gelenkprothesen und Osteosynthesematerial, entweder mit Hilfe eines Zements, beispielsweise Methylmethacrylat, das in situ polymerisiert wird, oder mit Hilfe von Metallschrauben oder Nägeln bei der Osteosynthese erreicht. Die noch im ausgehärteten Zement enthaltenen Monomeren sind jedoch häufig toxisch und die verwendeten Verbindungselemente sind andererseits wenig biokompatibel und müssen demzufolge möglichst wieder entfernt werden. Aufgrund dieser Nachteile der verschiedenen Behandlungen arbeitet man in den letzten Jahren verstärkt daran, zementfreie Verankerungen beziehungsweise resorbierbare Implantatmaterialien für jeweils effektivere Therapien einzusetzen. Dabei zeigt sich beispielsweise, daß zementfreie Verankerungen von Hüftgelenkendoprothesen oft mit intraoperativen Femurschaftsprengungen verbunden sind. Darüber hinaus erfordern zementfreie Verankerungen die Verwendung eines bioinerten Prothesenmaterials, wie Titan oder Aluminiumoxidkeramik, wobei letzteres Material aufgrund seiner Sprödigkeit nur im Verbund mit Metallen genutzt werden kann. Die Einheilung der zementfreien Verankerung ist dabei langwierig und in der Regel mit der Bildung einer bindegewebigen Trennschicht verbunden. Um die Bildung der bindegewebigen Trennschicht zu unterdrücken, werden vielfach Versuche unternommen, durch eine bioaktive Beschichtung die Einheilung und den resultierenden Knochenverbund zu verbessern. Durch apatitähnliche Mineralien sind bisher günstigere Ergebnisse hinsichtlich eines guten Knochenverbundes erreicht worden. K. Deutscher berichtete in „Symposium über Biomaterialien“, erschienen 1981 bei Gentner-Verlag Stuttgart, daß Bioglasceramikimplantate bei Ausstoßversuchen etwa 6N/mm² Scherfestigkeit aufweisen. Dennoch besitzen derartige zementfreie Implantate neben häufigen Komplikationen bei Reimplantationen, die aufgrund von Abnutzungsercheinungen im

Mittel nach 8 bis 10 Jahren erforderlich werden, den entscheidenden Nachteil, daß die für das Einwachsen erforderliche lange Ruhigstellung klinisch nur selten vertretbar ist.

Dementsprechend hat es nicht an Versuchen gefehlt, dem bisher eingesetzten Knochenzement auf Basis von Acrylaten bioaktive Füllstoffe zuzusetzen, um den Vorteil des guten Knochenverbundes zwischen biokeramischem Füllstoff und Hartgewebe für die Verankerung von Prothesen zu nutzen. In diesem Sinne beschreibt beispielsweise die DE-OS 2620907 eine Kombination aus Tricalciumphosphat und Acrylaten für den Einsatz als Knochenzement. Der wesentliche Nachteil dieser bekannten tech. .schen Lösung besteht jedoch darin, daß Knochenkontakt nur an den Stellen auftritt, an denen bioaktive mineralische Substanzen sich an der Grenzfläche des erhärteten Zements zum Hartgewebe befinden, während der Kontakt zwischen dem Polymermaterial und dem Hartgewebe durch Bindegewebe getrennt wird. Weiterhin sind bei dieser technischen Lösung die Probleme der freigesetzten Reaktionswärme und der Toxizität des Monomeren, die als knochenschädigende Faktoren auftreten, nicht gelöst. Darüber hinaus weisen solche Produkte auch eine erhebliche Schrumpfung auf, die der Bildung eines spaltfreien Verbundes wenig zuträglich ist.

Auch Knochenklebstoffe auf der Basis von Polyurethanen, wie sie bei L. Kronenthal „Polymers in medicine and surgery“, Plenum Press, New York 1975, erwähnt werden, haben sich in der Vergangenheit nicht bewährt. Die schon 1960 durchgeführten Versuche wurden nicht weiter fortgesetzt.

Erfolgreicher war demgegenüber der Einsatz von Weichgewebeklebstoffen auf der Basis von Polyurethanen, wie sie in der DE-OS 2617404 beschrieben werden. Derartige Produkte sind außerordentlich elastisch und porös, so daß sie im Organismus vom Gewebe leicht durchwachsen werden. Als Knochenzement sind sie jedoch aufgrund fehlender Festigkeit nicht geeignet; alle genannten Polyurethane werden füllstofffrei eingesetzt.

Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, ein im Organismus schrumpfarm und nur mit geringer Wärmeentwicklung aushärtendes, bei der Applikation wie im ausgehärteten Zustand physiologisch unbedenkliches Gemisch aufzuzeigen, das sich durch optimale Verarbeitbarkeit, durch eine hohe Adhäsion gegenüber metallischen und keramischen Implantatmaterialien, durch im ausgehärteten Zustand dem Hartgewebe angepaßte mechanische Eigenschaften und durch die Fähigkeit einer komplikationslosen biologischen Integration in das Körpermedium auszeichnet.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Das Ziel wird erreicht durch Verwendung einer bioaktiven Polymer-Mineral-Mischung auf der Grundlage eines synthetischen Polymerproduktes und eines calciumphosphathaltigen bioaktiven Materials zur direkten Behandlung von Hartgewebdefekten, indem erfindungsgemäß die aus einem Polyurethan-Reaktivsystem und bioaktivem Mineral bestehende Mischung in noch hochviskosem und plastischem Zustand in den Hohlraum des Hartgewebes eingebracht und in vivo ausgehärtet wird. Die im Polyurethan-Reaktivsystem enthaltene Polycyanatkomponente ist ein NCO-terminiertes Präpolymer auf Basis eines niedermolekularen, vorzugsweise aromatischen Diisocyanats, beispielsweise Toluylendiisocyanat und Diphenylmethandiisocyanat, und eines Polyesteralkohols auf Basis natürlicher Fettsäuren und/oder eines hydrophilen Polyetherpolyols. Als Polyolkomponente des Polyurethan-Reaktivsystems sind Polyesteralkohole auf Basis natürlicher Fettsäuren, wie Rizinolsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Dihydroxystearinsäure oder Aminosäuren, beziehungsweise Polyalkylenglykole, wie Polyethylenglykol und Polypropylenglykol, mit einer relativen Molmasse zwischen 300 und 2000 beziehungsweise eine mehrfunktionelle Hydroxylverbindung mit einer relativ niederen Molmasse und einem Schmelzpunkt unterhalb 90°C enthalten. In speziellen Fällen können aber auch homogene Mischungen dieser Komponenten als Polyol in dem Reaktivsystem enthalten sein.

Unter bioaktivem Mineral im Sinne der Erfindung sind insbesondere solche Produkte zu verstehen, die aufgrund ihres hohen Gehalts an Calcium und Phosphat Bioaktivität besitzen. Als besonders vorteilhaft hat sich dafür ein fraktioniertes glaskeramisches Material vom $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ -Typ mit Apatit- und Wollastonit-Kristallphase erwiesen. Die Partikelgröße des verwendeten bioaktiven Minerals liegt zwischen 30 und 500 µm und im Falle des Einsatzes von bioaktiven Fasern besitzen diese einen Durchmesser zwischen 1 und 20 µm bei einem Verhältnis Faserlänge zu Faserdurchmesser von 20:1 bis 1000:1.

Die mechanischen Eigenschaften des ausgehärteten Materials können durch den Anteil des bioaktiven Materials in einem weiten Bereich variiert und so an die Implantatumgebung angepaßt werden. Eine weitere Variationsmöglichkeit besteht in der Wahl des verwendeten Polyols hinsichtlich Typ und Kettenlänge sowie durch den Einsatz unterschiedlicher Mischungen dieser Polyole. Im Rahmen dieser Variationsbreite kann beispielsweise der E-Modul zwischen $1 \cdot 10^3$ und $60 \cdot 10^3 \text{ N/mm}^2$ eingestellt und so den durchschnittlichen Werten von Knorpel und Knochen problemlos angepaßt werden.

Die Zubereitung der Polymer-Mineral-Mischung erfolgt vorteilhaft in der Weise, daß zunächst das bioaktive Mineral und die für medizinisch reine Polyurethane geeigneten Polyolkomponente innig miteinander vermischt werden, wobei der Feststoffanteil zwischen 90 und 20 Ma.-% und entsprechend der Polyolananteil zwischen 10 und 80 Ma.-% betragen kann, und dann die je nach der Zusammensetzung resultierende flüssige bis breiige Mischung mit der äquivalenten Menge an NCO-terminiertem Präpolymer zur Reaktion gebracht wird. Die erfindungsgemäße Verwendung der erhaltenen Polymer-Mineral-Mischung geschieht anschließend einfach so, daß das noch hochviskose beziehungsweise in plastischem Zustand befindliche System in einen vorbereiteten Hohlraum des zu behandelnden Hartgewebes eingebracht und ohne weitere Beeinflussung in vivo ausgehärtet wird. Die Vernetzungsreaktion und damit die Aushärtung des Gesamtsystems geschieht schnell, schrumpfarm und, was von besonderem Vorteil ist, mit nur geringer Wärmeentwicklung.

In entsprechend notwendigen Fällen besieht auch die Möglichkeit, in das noch plastische Reaktivsystem mit bioaktivem Material zusätzlich metallische oder keramische Implantate einzubringen, die dann beim Aushärten des Gesamtsystems in der eingebrachten Stellung fixiert werden. Auf diese Weise kann die Mischung beispielsweise auch zur Fixierung von Hüftgelenksendoprothesen verwendet werden.

Ein charakteristisches Merkmal der erfindungsgemäß gekennzeichneten Mischung besteht in einer überraschenden katalytischen Wirkung des bioaktiven Minerals auf die Härtungsgeschwindigkeit der Polymermatrix. Dadurch ist es möglich, auch ohne Katalysatoren eine in vivo schnell aushärtende Polymer-Mineral-Mischung zur Verfügung zu stellen, die die für den jeweiligen Anwendungsfall geforderte mechanische Mindestfestigkeit bereits schon innerhalb einer Stunde erreicht. Als gravierender Vorteil der erfindungsgemäßen Lehre erweist sich jedoch ihre überraschenderweise synergistisch gesteigerte Biokompatibilität. So zeigen die aufgefundenen Mischungen bei der in vivo-Anwendung im Knochengewebe nach der Aushärtung keine Bindegewebeinkapselung, wie sie im allgemeinen bei den herkömmlichen Methacrylat-Zementen beobachtet wird, sondern verwachsen auch unter mechanischer Wechselbeanspruchung in relativ kurzer Zeit spaltfrei mit dem gesunden Hartgewebe. Aufgrund des spaltfreien Einwachsens des Knochens in die ausgehärtete Mischung kann eine Langzeitstabilität ohne Bildung von Abriebpartikeln gewährleistet werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

1000g eines Polypropylenglykols mit der relativen Molmasse 1000 werden durch Lösen in 1000g Ethanol, Filtrieren der erhaltenen Lösung, Füllen mit 3000g Wasser, Abtrennen der wäßrigen Lösung und Trocknen der ausgefallenen Flüssigkeit gereinigt. Anschließend werden 100g (0,2 Äquivalente) des so gereinigten Polyols mit 36g (0,4 Äquivalente) destilliertem Toluylendiisocyanat bei 80°C zu einem NCO-terminierten Präaddukt umgesetzt.

Für die als Knochenzement verwendete Polymer-Mineral-Mischung werden zunächst 2g Trimethylolpropan und 18g eines trockenen, nach der üblichen Technologie hergestellten bioaktiven glasceramischen Materials vom $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ -Typ mit Apatit- und Wollastonit-Kristallphase miteinander vermischt und danach 35g des aus Polypropylenglykol hergestellten NCO-terminierten Präaddukts zugegeben. Nach innigem Vermischen der Komponenten werden mit der resultierenden pastenartigen Mischung innerhalb von 10 Minuten mehrere würfelförmige Al_2O_3 -Implantate der Größe $5 \times 5 \times 5$ im Tibia-Knochen eines Schweines einzementiert. Die Maximaltemperatur der Polymer-Mineral-Mischung beträgt 45°C, die Schrumpfung bei der Aushärtung — gemessen in einer geeigneten Form — liegt unterhalb 1%. Bereits nach 45 Minuten werden etwa 80% der Endfestigkeit erreicht. Nach 48 Stunden besitzen die Prüfkörper eine Zugfestigkeit von 62 N/mm² bei einer Bruchdehnung von 9,8% im Mittel. Die durch diesen Zement erreichte elastische Einbettung der Al_2O_3 -Implantate liefert Festigkeitswerte bei Ausstoßversuchen nach 6monatiger Liegezeit im Versuchstier von durchschnittlich 12 N/mm²; bezogen auf die durch Scherung beanspruchte Prüfkörperfläche.

Die histologischen Untersuchungen weisen eine komplikationslose Einheilung und einen nahezu bindegewebsfreien Übergang zwischen Knochen und Zement nach. Die toxikologische Untersuchung eines durch Vermahlen des erhärteten Zements hergestellten Pulvers ergibt, daß das Wachstum einer speziellen Hühnerembryonenteilkultur in einer wäßrigen Suspension des Zementpulvers gegenüber einer Vergleichskultur stimuliert wird.

Beispiel 2

6,8g Rizinusöl werden mit 7,3g Diphenylmethandiisocyanat bei 60°C zu einem NCO-terminierten Präpolymer umgesetzt. Als Polyolkomponente werden für die Einbettung von Implantaten ein Gemisch aus 20g des in Beispiel 1 genannten bioaktiven Materials mit 8g eines Polyethylenglykols der relativen Molmasse 400 eingesetzt.

Das ebenfalls in vivo aushärtende Gemisch aus Polyolkomponente und NCO-terminiertem Präpolymer erreicht eine Maximaltemperatur von 51°C; die Schrumpfung beträgt weniger als 1%. Ein durch Mahlen hergestelltes Zementpulver erweist sich analog Beispiel 1 als stimulierend auf das Wachstum der Hühnerembryonenteilkultur.

Beispiel 3 — Vergleichsbeispiel

40g der festen Komponente einer handelsüblichen Methacrylatrezeptur und 20ml der zugehörigen Monomerkomponente werden miteinander innig vermischt. Mit der erhaltenen pastenartigen Mischung werden mehrere würfelförmige Implantate in die Tibia des Versuchstieres einzementiert. Die Maximaltemperatur der Mischung beträgt 78°C, die Schrumpfung (gemessen in einer Form) liegt im Bereich zwischen 4,5 und 4,8%. Die nach 48 Stunden gemessene Zugfestigkeit erreicht einen Wert von 45 N/mm² bei einer Bruchdehnung von 2,5%. Die durch diesen Zustand erzielte Einbettung der Proben liefert lediglich 4 N/mm² Scherfestigkeit bei Ausstoßversuchen nach 6monatiger Liegezeit.

Histologische Untersuchungen weisen eine komplikationslose Einheilung mit einer beträchtlichen Bindegewebskapselung des Zements auf.

Eine durch Zermahlen des Zements und Suspendieren des Pulvers in Wasser hergestellte Prüflösung inhibierte das Wachstum der Hühnerembryonenteilkultur gegenüber einer Blindprobe.

Damit sind Abriebprodukte aus diesem Knochenzement als teilweise toxisch einzuordnen.

(19) GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC

PATENT APPLICATION

(12) Industrial Patent

(19) **DD (11) 268 130 A3**

Granted according to § 18,

4(51)C 08 L 75/04

Section 2, Patents Act

A 61 F 2/02

A 61 L 25/00

INVENTIONS AND PATENTS OFFICE

(21) WP C 08 1 / 267 203 0

(22) 11.09.84

(45) 24.05.89

(71) Academy of Sciences of the GDR (DDR), Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin,
1080, DD

(72) Neumann, Gert, Dr. rer. nat.; Becker, Robert, Dr. sc. nat.; Berger, Georg, Dr.-Ing.;
Roth, Wolfgang, Dr. med.; Seyferth, Harro, Dr. sc. med.; Köhler, Dr. sc. med., DD

(54) Use of a bioactive polymer-mineral mixture

(57) The use of a bioactive polymer-mineral mixture is proposed for the treatment of hard tissue defects in vivo, which in the present invention consists of a polyurethane reaction system based on an NCO-finished pre-polymer and a medically pure polyester and/or polyether alcohol as well as a bioactive mineral, preferably as a glass-ceramic material of the $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ type with an apatite and wollastonite crystal phase, and which can be introduced into the cavity of the hard tissue in a still plastic state and cured in vivo. The physiologically innocuous bioactive mixture is easy to process and hardens with little shrinkage at low heat build-up in a relatively short time. Its mechanical properties in a cured state adapt to the hard tissue and it is also characterized by a high adhesiveness to additionally introduced metallic or ceramic implants too, if applicable. The bioactivity of the mixture particularly extends to new growth of hard tissue, whereas bonds free from connective tissue between bone and replacement material are generated, even under mechanical load.

Application claims:

1. Use of a bioactive polymer-mineral mixture based on a synthetic polymer product and a calcium phosphate-containing bioactive material for the direct treatment of hard tissue defects, **characterized by the fact that** the mixture in the present invention, consisting of a polyurethane reaction system and a bioactive mineral, can be introduced in a state of still high viscosity in the cavity of the hard tissue and cured in vivo.
2. Use in application of claim 1, **characterized by the fact that** in the polyurethane reaction system an NCO-finished pre-polymer based on a low molecular weight, preferably aromatic di-isocyanate and a polyester alcohol based on natural fatty acids and/or a hydrophilic polyether alcohol are contained as a poly-isocyanate component.
3. Use in application of claims 1 and 2, **characterized by the fact that** in the polyurethane reaction system a polyester alcohol based on natural fatty acids or a polyalkylenglycol with a relative molar mass of between 300 and 2,000 or a multifunctional hydroxyl compound of a relatively low molar mass and a melting point below 90°C are contained as a polyol component.
4. Use in application of claims 1 and 3, **characterized by the fact that** ricinoleic acid, stearic acid, oleic acid, linoleic acid, dihydroxystearic acid or aminoacids are employed as natural fatty acids in the mixture.
5. Use in application of claims 1 and 3, **characterized by the fact that** polyethylene- and/or -propylenglycol are employed as polyalkylenglycol in the mixture.
6. Use in application of claims 1 and 3, **characterized by the fact that** a glass-ceramic material of the $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ type with apatite and wollastonite crystal phase is contained in the mixtures as a bioactive mineral.
7. Use in application of claims 1 to 6, **characterized by the fact that** therapeutically active substances are added to the mixture from bioactive mineral and NCO-finished pre-polymer.

Field of application of the invention:

The invention relates to the use of a bioactive polymer-mineral mixture for the direct treatment of hard tissue defects in vivo. The mixture, based on a synthetic polymer product and a calcium phosphate-containing bioactive material, is especially characterized by the fact that it has a high adhesiveness to the natural hard tissue and to metals, ceramics and various plastics in a liquid or papescent as well as in a cured solid state. For this reason the mixture is especially appropriate as a bone cement in implant fixation, where very low shrinkage and a moderate heat build-up while curing are an advantage as opposed traditional formulae. The cure time can be optimized medically for each case. Bioactivity mainly extends to new growth of hard tissues, whereas bonds free from connective tissue are generated even under mechanical load. Due to a modulus adjusted to the hard tissue and a high self-consistence, the cured mixture is also appropriate as a load-bearing bone replacement material to be applied to previous resections and also to increase the internal stability of the damaged bone in vivo with simultaneous shaping.

Features of the traditional technical solutions

In bone surgery - orthopedics and oral and facial surgery - anchoring of solid implants, like joint prostheses and osteosynthesis material, is achieved by means of a cement, e.g. methilmethacrylate, which is polymerized in situ, or metallic screws or nails at osteosynthesis. The monomers still present in the cured cement are frequently toxic and the fastening elements, on the other hand, are of low biocompatibility, and therefore must probably be removed. Due to the disadvantages of the different treatments, efforts have been made over the last years to use cement-free anchorages or absorbable implant materials for more effective therapies. It has thereby been shown that cement-free anchorages of hip endoprostheses are frequently associated with intraoperative femoral stem blasting. Moreover, cement-free anchorages require the use of bioinert prosthesis material, like titanium or aluminum oxide ceramic material, whereby the latter can only be employed combined with metals due to its brittleness. Healing of cement-free

anchorage is therefore tedious and normally associated with a connective tissue separating layer. In order to avoid the formation of this connective tissue separating layer multiple attempts have been made to improve bone bonding by means of a bioactive coating. More favorable results have been obtained with regard to good bone bonding by using apatite-like minerals. K. Deutscher reported in "Symposium über Biomaterialien", published in 1981 by Gentner-Verlag, Stuttgart, that bioglass-ceramic implants show a shear strength of 6N/mm^2 on rejection attempts. This type of cement-free implants, which have to be replaced after 8 to 10 years due to attrition, apart from frequent complications on reimplantations, have the critical disadvantage that the long immobilization time required for ingrowth cannot be justified clinically.

Accordingly, efforts have not been spared to add bioactive fillers to the currently used acrylate-based bone cement, so that good bone bonding between bioceramic fillers and hard tissue can be availed of for prosthesis anchorage. In this context, DE-OS 2620907 describes a combination of tricalcium phosphate with acrylates used as a bone cement. The most important disadvantage of this well known technical solution is that bone contact only takes place where bioactive mineral substances are present at the boundary layer of the hardened cement with the hard tissue, while contact with the polymer material and the hard tissue is separated by connective tissue. Furthermore, this technical solution does not solve bone damaging factors such as the released reaction heat or monomer toxicity. Moreover, these products also present considerable shrinkage, which does not contribute to a gap-free bond.

Bone adhesives based on polyurethanes, as mentioned by L. Kronenthal "Polymers in medicine and surgery", Plenum Press, New York 1975, proved a failure in the past. Tests carried out as early as 1960 were not continued.

More successful, however, was the use of soft tissue adhesive materials based on polyurethanes, as described in DE OS 2617404. Such products are extraordinarily elastic and porous, so that they are easily intergrown by tissue in vivo. They are inappropriate, however, as bone cements due to their lack of consistence; all polyurethanes mentioned are used filler-free.

The aim of the invention

The aim of the invention is to present a mixture which cures in vivo with little shrinkage and low heat build-up and is physiologically innocuous on application as well as in its cured state. It is characterized by optimal workability, high adhesiveness as opposed to metallic and ceramic implant materials, mechanical properties adapting to the hard tissue in its cured state and its capacity in achieving complication-free integration into the body.

The essence of the invention

The aim is achieved by using a bioactive polymer-mineral mixture based on a synthetic polymer product and a calcium phosphate-containing bioactive material for the direct treatment of hard tissue defects, where the mixture in this invention, consisting of a polyurethane reaction system and a bioactive material, can be introduced into the hard tissue cavity in a highly viscous and plastic state and cured in vivo.

The polyisocyanate component in the polyurethane reaction system is an NCO-finished pre-polymer based on a low molecular weight, preferably aromatic di-isocyanate, e.g. toluylendiisocyanate and diphenylmethanediisocyanate, and a polyester alcohol based on natural fatty acids and/or a hydrophilic polyether polyol. Polyester alcohols based on natural fatty acids like ricinoleic acid, stearic acid, oleic acid, linoleic acid, dihydroxystearic acid or aminoacids, or polyalkylen alcohols, like polyethylenglycol and polypropylenglycol, with a relative molar mass of between 300 and 2,000 or a multifunctional hydroxyl compound with a relatively low molar mass and a melting point below 90°C are employed as polyol component of the polyurethane reaction system. In special cases homogeneous mixtures of these components can be included as polyol in the reaction system.

In terms of this invention “bioactive mineral” especially refers to those products which show bioactivity due to their high content of calcium and phosphate. A fractioned glass-ceramic material of the $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ type with apatite and wollastonit crystal phase has proved particularly advantageous. The particle size of the bioactive material

employed lies between 1 and 20μ with a fiber length : fiber diameter ratio from 20:1 to 1,000:1.

The mechanical properties of the cured material can be widely varied by adjusting the proportion of bioactive material and thus be adapted to the implant environment. Another possible variation consists of the choice of the polyol used with regard to type and chain length as well as the use of different mixtures of these polyols. Within the framework of this variation range, the e-modulus can be adjusted between $1 - 10^3$ and $60 - 10^3 \text{ N/mm}^2$, thus smoothly adapting it to the average values of cartilage and bone.

Advantageously, preparation of the polymer-mineral mixture is performed by blending the bioactive mineral and the polyol component suitable for medically pure polyurethanes, whereas the solid portion can amount to between 90 and 20 % by weight and the polyol portion to between 10 and 80 % by weight, respectively, bringing the accordingly resulting liquid to papescient mixture to a reaction with the equivalent amount of NCO-finished pre-polymer. The obtained polymer-mineral mixture in this invention is simply used subsequently by introducing the still highly viscous or plastic system into a prepared cavity of the hard tissue to be treated and cured in vivo without further manipulation. The cross linking reaction and thereby cure of the whole system is quick, low in shrinkage and, what is particularly advantageous, with a minor heat build-up. If necessary, it is also possible to include metallic or ceramic implants in the still plastic reaction system with bioactive material, which, upon curing of the whole system, are fixed in the position they were included. Thus, the mixture can also be used for the fixation of hip joint endoprostheses.

A characteristic of the mixture in this invention is the catalytic effect of the bioactive mineral on the curing speed of the polymer matrix. It is thereby possible to make a quick curing polymer-mineral mixture available, which reaches the minimum consistence required for the respective application within as little as one hour. A significant advantage of the device in this invention is its surprisingly synergically increased biocompatibility. Thus, after curing, the discovered mixtures not only show no encapsulation of the connective tissue when applied in vivo, as generally observed with traditional methacrylate cements, but they also coalesce gap-free under alternating stress with the healthy tissue in a relatively short period of time. Due to the gap-free

coalescence of the bone in the cured mixture a long-term stability without abrasion particles can be ensured.

Embodiments

Embodiment 1

1,000g of polypropylenglycol with a relative molar mass of 1,000 are cleaned by dissolving in 1,000g ethanol, filtering the obtained solution, precipitating with 3,000g water, separating the aqueous solution and drying the resulting fluid. Subsequently 100g (0.2 equivalent) of the cleaned polyol are converted with 36g (0.4 equivalent) of distilled toluylendiisocyanate at 80°C into an NCO-finished preadduct.

For the polymer-mineral mixture used as bone cement first 2 g trimethylolpropane and 18g of a dry bioactive glass-ceramic mineral of the CaO-P₂O₅-SiO₂ type with apatite and wollastonite crystal phase, produced by traditional technology, are mixed, and then 35 g of the NCO-finished preadduct produced from polypropylenglycol are added. After blending the components, the resulting paste-like mixture is formed into several cubic Al₂O₃ implants measuring 5 x 5 x 5 and cemented into a pig's tibia within 10 minutes. The maximum temperature of the polymer-mineral mixture is 45°C, shrinkage during cure – appropriately measured – lies below 1 %. After 45 minutes approximately 85 % of the final consistence is reached. After 48 hours all tested molds have a tensile strength of 62 N/mm² and an average breaking strain of 9.8 %. The elastic embedding of the Al₂O₃ implants reached with this cement provides consistence values at rejection attempts after 6 months idle period with test animals of an average 12N/mm²; referred to the shear strained tested mold surface.

Embodiment 2

6.8g castor oil and 7.3g diphenylmethanediisocyanate are converted at 60°C into a NCO-finished pre-polymer. A mixture of 20g of the bioactive material mentioned in embodiment No. 1 with 8g polyethylenglycol with a relative molar mass of 400 is employed as a polyol component for the embedding of implants.

The mixture of polyol components and a NCO-finished pre-polymer, which also cures in vivo, reaches a maximum temperature of 51°C; shrinkage is below 1 %. Similarly to embodiment No. 1, a cement powder produced by Mahlan proves growth-stimulating on chicken embryo cell division culture.

Embodiment 3 – Comparative example

40g of the solid component of a commercially available methacrylate formula are blended with 200ml of the corresponding monomer component. The paste-like mixture obtained thereof is formed into several cubic implants and cemented into the test animal's tibia. Maximum temperature amounts to 78°C, shrinkage (measured on a mold) lies between 4.5 and 4.8%. After 48 hours, tensile strength reaches 45N/mm² at a breaking strain of 2,5%. The embedding achieved using the samples in this state merely provides 1N/mm² shear strength at rejection attempts after a 6-month idle period.

Histological tests show complication-free healing with considerable connective tissue encapsulation of the cement.

A test fluid produced by grinding the cement and suspending the powder in water inhibited the growth of the chicken embryo cell division culture as opposed to a blank test.

Therewith, the abrasion products from this bone cement are to be classified as partially toxic.